(16)日本国本田(1b)

数多 <4 拡 华 噩 **∜**

(11)特許出版公園都母

特開平4-257578

(43)公開日 平成4年(1992)9月11日

(S1) Int.Cl.	1920年	户内数阻毒中	14			技術表示簡形
C 0 7 D 401/06		8829-4C				
A 6 1 K 31/40	ABR	7475-4C				
	ABS	7475-4C				
	ACB	7475-4C				
31/44	ABF					
			4 代類類群	松賀米	審査請求 未請求 請求項の数1(全26頁)	最終質に続く
(21)出版集中	特賦平3-233694		(71) H	¥	(71)出課人 390023607	
					パイエル・アクチエンゲゼルシャフト	シャント
(22) 田田日	平成3年(1991)8月22日	A22B			BAYER AKTIENGESELLS	ESELLS
					CHAFT	
(31) 優先権主張番号	P4027278.8	80			ドイツ連邦共和国 5090 ワーレエルクー	ーフエルター
(32)優先日	1990年8月29日			•	ゼン1・パイエルベルク (参地なし)	(参加なり)
(33)優先推主選回	ドイツ (DE)		(72) 発明者	44	ウルリッヒュイー・ミュター	

(54) 【発明の名称】

の複数短層後されたシクロアルカノ [b] ーインドール スルホンアミド、適当ならばその異性体及びそれらの 塩。代表的な化合物は、式(1)に於て、R', R', R *. R* が木様でありR* はどリシルメチル又はピリジ

n=0, 2=2785.

複単級関数されたシクロアルカノ(b)-インドールスルセンアニド

ドイツ連邦共和国デー5632ペルメルスキル

ヘンコ・ガバデンツコトゥーセ3

弁理士 小田島 平吉

(74)代理人

概式買い据へ

ドイン副都共和国ゲー2600プシスプターグ

1・クラウディウスペーク5 ウルリツヒュイー・ミユター

ケルリッヒ・ニーペーナ

(12) 発明者

[編成] (新田角)

K S I

ルメトキシであり、Aは-NCR・)でありXは遊宮屋

破されたフェニルであり、Rでは水井、又はピリジルメ チルでありYはCN又はCOOHであり、且つm=2,

【効果】 「自治療性病、自由、動原膜化、喘息、アレル ギーの治療及び心筋梗塞の予防に使用し得る。

3 8

82244-257578

o (R1)

【存件学状の処理】 (試状版1) X-105-Y-0(2E)

3

式中、R1、R1、R1、R1及びR1は阿一もしくは相関

なり、見つ水素、ニトロ、シアノ、ハロゲン、トリフル オロメチル、カルポキシル、ヒドロキシルまたはトリフ ルオロメトキシを表わすか、式-S(O)#R*の基を表わ し、ここにR・は校業原子8個までを有する直鎖状もし くは分枝類状のアルキルまたはその一部に対してハロゲ ン、ニトロ、シアノもしくはトリフルオロメチルで開稿 そしてwは0.1または2の数を表わすか、各々の場合 ジルオキシを表わすか、式~NR'R'の路を表わし、こ こに 8. 及び 8. は同一もしくは相関なり、且つ水業、各 々の場合に改業原子8個虫でを有する直鎖状もしくは分 3~8個を有するシクロアルキルを表わすが、奴兼原子 に政業原子10個までを有する直顧状もしくは分核機状 のアルコキシもしくはアルコキシカルボニルまたはベン **技規状のアルキルまたはアシルを扱わすか、または故森** 原子6~10個を育するアリールを表わすか、数素原子 6~10回を有するアリールを投わすか、各々の場合に **段素原子10個までを有し、随時ハロゲン、ヒドロキシ** ル、カルボニル、シアノ、段素原子6~10個を有する アリール、各々の場合に設集原子8個までを有するアル される炭素原子6~10個を有するアリールを表わし、

まるは

コキシもしくはアルコキシカルポニルまたは式

※アルキルまたはアルケニルを扱わし、ここにw、R*: 10 R'及びR"は上記の意味を有するか、或いは式

-E-Dの基を表わし、ここにDは更に労働核または植衆現 大規が配合し待る、N、OまたはSよりなる群からのへ テロ原子4個までを有する3~1異の戯和もしくは不飽 **名質弁理を表わし、そしてB及びLは向一もしくは相関** なり、且つ医療組合を扱わずか、または炭素原子10個 までも有する直接伏もしくは分枝類状のアルキレンまた トリフルオロメチルチオ、ヒドロキシル、カルポキシ ルオキシ及び各々の場合に政策原子8個までを有する底 [K3] -D. -E-0-(-D. -E-MB-(-D. -E-CO-(-D # 14) ル、数数原子6~10個を有するアリールまたはアリー 頃伏もしくは分枝類状のアルコキシもしくはアルコキシ カルボニルまたは技装菓子8個までを有し、その際にア ルキルはその部分に対し たかん ポキツル、 ヒドロキツ はアジケバフンを抜むし、Xは留取に下口、くロゲン、 シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキン、 ル、政策原子も超までを育するアルコキシカルポニル、 校兼原子6~10個を有するプリール虫たはw, K*,

は~NR′R′で質値されることができる真質状をしくは なる間接基で1~5個後されていてもよい、政務原子6 ~10個を有するアリールを表わし、mは1、2、3ま たは4の数を表わし、nは0、1または2の数を扱わ R'及びR'が上記の意味を有する式−S(O)=R'もしく 分校課状のアルキルよりなる群からの同一もしくは拍響 し、2は1、2、3または4の数を表わし、 S

の基で冒換されていてもよい直接伏もしくは分枝類状の束

Aは直接結合または式-NH-もしくは-N-E-Dの基を表わし、ここに

D及び日は上記の意味を有し、

ß R'もしくはーNH-SO;-R'の路を投わすか、良い はテトラブリルを養わし、但し、曖負基Aが基-N-E R1、R1及びR1の少なくとも1つが第-D、-E-O Yは式-CO-Gの基を改わし、ここにGはヒドロキシ ル、数素原子8個までを有するアルコキシ、フエノキシ -L-D, -E-NH-L-D, -E-CO-L-D虫 たは - B - D の 1 つを表わさなければならないかのいず またはおり、R'及びR'から配の意味を有する式ーNR' れかである、の複素環體機されたシクロアルカノ [b] **一Dを変わさねばならないか、または鬱焰蒸尽1、 R*、**

- インドールスルホンアミド、連当ならばその具性体及 びそれらの場。

【0001】本発明は複集環電投されたシクロアルカノ (発明の詳細な説明)

[b] ーインドールスルホンアミド、その製造方法及び **中の鍵型における使用に関する。**

一及び-インドールスルホンアミドが血小板凝集阻害作 【0002】シクロアルカノ [b] ジヒドロインドール 用を有することは既に関示されている(ドイツ四体辞出 概公開第3.631.824年春間).

155-

本風中4~257578

* [fk4] ල

[0003]一段共(1)

CB2)3-4-SO3-1

0

S R [0005] X中, R', R', R', R'及びR'は阿一 またはトリフルオロメトキシを扱わすか、式ーS(O)w もしくは相関なり、且つ木奈、ニトロ、シアノ、ハロゲ ン、トリフルオロメチル、カルポキシル、ヒドロキシル 対してハロゲン、ニトロ、シアノもしくはトリフルオロ ニルまたはペンジルオキシを扱わずめ、式-NR'R'の る直接状もしくは分枝組状のアルキルまたはその一部に メチルで置換される炭素原子6~10個を有するアリー ルを衣わし、そしてwはり、1または2の数を扱わす か、各々の場合に改業原子10個までを有する直鎖状も しくは分枝類状のアルコキシもしくはアルコキシカルポ 国保伏もしくは分岐撥状のアルキルまたはアシルを表わ K*の基を扱わし、ここにK*は戌茶原子8個までを有す **高を扱わし、ここにR'及びR'は阿一もしくは相関な** り、且つ水素、各々の場合に炭素原子8個までを有する ずか、または炭素原子6~10個を有するアリールを表 わずか、段森原子3~8個を育するシクロアルキルを接 か、各々の場合に政業原子10個までを育し、随時ハロ までを育する アルコキシもしくはアルコキシカルボニル わずか、改森原子6~10個を育するアリールを丧わす ゲン、ヒドロキシル、カルボニル、ツアノ、政兼原子6 ~10個を育するアリール、各々の場合に設業原子8箇

また。

[0000]

の馬で音換されていてもよい直接伏もしくは分枝擬伏の氷

D及びEは上記の意味を有し、

R*もじくは-NH-SO;-R*の制中徴わずか、及い Yは式-CO-Gの基を扱わし、ここにGはヒドロキシ ル、政務原子8個表でを育するアルコキシ、フエノキシ はテトラゾリルを表わし、但し、貴雄基Aが基ーパーE R¹、R¹及びR¹の少なくとも1つが猪-D、-E-O またはR*、R*及びR*が上記の意味を有する以一NR* -Dを表わさねばならないか、または■微器R1、R3、

※アルキルまたはアルケニルを扱わし、ここにw、R*. 10 R'及びR*は上記の意味を育するか、或いは式

(0000) (4E 6]

の基を表わし、ここにDは更に芳香族または複楽環式環 -D, -E-O-L-D, -E-NH-L-D, -E-CO-L-D または -E-D

が配合し得る、N、OまたはSよりなる群からのヘチロ **料理を扱わし、そしたE及びLは同一もしくは相処な** り、且つ直接結合を扱わすか、または故業原子10個ま でを有する直線状もしくは分枝類状のアルキレン虫たは アルケニレンを表わし、Xは風降ニトロ、ハロゲン、シ 原子4個までを育する3~1員の飽和もしくは不飽和値 アノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ト キシ及び各々の場合に傚業原子8個までを有する医観状 もしくは分枝類状のアルコキシもしくはアルコキシカル 子6~10個を有するアリールまたはw、8*、8′及び 校素原子6~10個を有するアリールまたはアリールオ ポニルまたは炭素原子8個までを有し、その際にアルキ **ルはその部分に対してカルポキシル、ヒドロキシル、殻** 蔡原子 6 個までを有するアルコキシカルポニル、炭素原 K*が上記の意味を育する式~S (O)#R*もしくは~N K' K'で屋換されることができる直接伏もしくは分枝像 伏のアルキルよりなる群からの阿一もしくは相異なる魔 数路で1~5層値されていてもよい、仮禁原子6~10 個を育するアリールを表わし、mは1、2、3または4 リフルオロメチルチオ、ヒドロキシル、カルポキシル、

の数を表わし、nは0、1または2の数を扱わし、zは 1. 2. 3または4の数を扱わし、

Aは直接結合または式-NH-もしくは-N-E-Dの基を扱わし、ここに

- インドールスルホンアミド、適当ならばその異性体及 たは一E-Dの1つを扱わさなければならないかのいす れかである、の複雑図鑑機されたシクロアルカノ [b] びそれらの塩が見い出された。

【0008】本発明による複条環電機されたインドール スルホンアミドは1個またはそれ以上の不斉茂素原子を 有し、従つて国々の立体異性形で存在し得る。 જ

【0009】化合物は像及び機像として挙動するか(エ

-L-D, -E-NH-L-D, -E-CO-L-D#

[0012] ₹ € ナンチオマー)、または像及び鶴倒として帯動しない (ジアステレオマー) かのいずれかの立体異性形で存在 テレオマー組合物に関する、ジアステレオマーのような し得る [E.L.エリエル (Eliel) 、政策化合物の立体 する。本発明は対常体及びラセミ形の両方並びにジアス **ラセミ形は公知の方法で立体異性的に均一な成分に分離** 化学 (Stereochemistry of Carbon Compounds)、マツ クグロー・ヒル (NcGraw Hill) 、1962#照]。

★【0010】更に部分異性体も生じ得る。本発明は個々 【0011】 資券項電換されたインドールスルホンアミ の異性体及びその混合物の両方に関する。

特層年4-257578

a) シクロアルカノ [b] インドールスルホンアミド ドの異性体形を下記の例により示す:

9 I-105-1-u(120)

Ê -- (CB1)u-4-S01-I

£ I-105-7-0(12)

3 (CB,)=-4-50,-1

W [0014] (183) [0013] b) シクロアルカノ[b] ジヒドローイ ンドールスルホンアミド

(CE) n-A-50,-I

E

Ê (H) n-4-60,-X

【0016】また本発明による複換環環機されたシクロ **30 アルカノ [b] -インドールスルホンアミドはその塩の** [0015] 式中, R1, R1, R1, R1, A1, A1 X、Y、m、n及びzは上記の意味を育する。

-651-

特団 4-257578

(2)

#R1、R1及びR1が国際フツ類、独装、収録、ヒドロ中 シル、シアノまたはフェニルで開始されていてもよい贷 常原子も指までを有する直接状もしくは分枝餡状のアル B-CO-L-D安たは-E-Dの勘を扱わし、ここに リルを表わし、そしてE及びしが同一もしくは相異な り、且つ直接結合を表わすか、または改素原子6個まで Xが随時フツ雲、塩素、果果、シアノ、トリフルオロメ

ひがピリジル、ピリミジル、イミダンリルまたはチアン

キルを殺わすか、或いは式-D、-E-O-L-D.

[b] ーインドールスルホンアミド、適当ならばその真

性体形及びそれらの塩のものである。

上記1に記載の式の複葉環屋協されたシクロアルカノ

の1つを表わさなければならないかのいずれかである、

素、フツ券または塩素を扱わすか、式-S(O)r-R*の

Ri、Ri、Ri及びRiが同一もしくは相関なり、且つ木 **苗を表わし、ここにR・が炭素原子4個までを有する債 現状もしくは分枝膜状のアルキルまたはその一部に対し**

[0021] 景に好道な一般式 (1) の化合物はR1、

イフツ茶、塩茶もしくは果素で養殖され等るフェニルを

Ri. Ri及びRiが各々の場合に放業原子4個までを有 する直倒伏も しくは分枝類状のアルコキシまたはアルコ し、ここにR,及びR・が同一もしくは相関なり、且つ木

教わし、そしてwが2の戦を扱わすか、R'. R'.

チル及びトリフルオロメトキシまたは各々の場合に改業 原子4個までを有する直旋伏もしくは分枝延伏のアルキ ル、アルコキシもしくはアルコキシカルポニルよりなる 群からの回一もしくは枯竭なる際政略で1~3便能され ていてもよいフエニルを表わし、mが1または2の数を 表わし、nが0または1の数を扱わし、zが1または2

を育する直接伏もしくは分枝類状のアルキルを表わし、

状態で存在し得る。一般に、有機虫たは無機塩基虫たは

たはアンモニウム塩であり得る。殊に好道な塩は例えば ン、ジーもしくはトリエチルアミン、ジーもしくはトリ 【0017】本発明に関して、生理学的に許容し得る権 が阡ましい。複素短剛協されたシクロアルカノ [b] ー インドールスルホンアミドの生理学的に許容し得る塩は 遊離カルボキシル基を育する本発明による物質の金属虫 ナトリウム、カリウム、マグネシウムまたはカルシウム 塩及びアンモニア或いは有機アミン例えばエチルアミ エタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、ジメチル アミノエタノール、アルギニン、リジン虫たはエチレン ジアミンから誘導されるアンモニウム塩である。 また生 理学的に許容し得る塩は本発明による化合物と無機また は有機数との塩であり得る。好適な塩は無機酸例えば塩 職、奥化水茶廳、リン戦もしくは晩酸とのもの、或いは

ニル、ピリダジニル、キノリル、インキノリル、キナゾ 【0018】 植素環は一般にヘテロ原子として2個まで の観察、政技及び/または寂寞原子を含み、そして更に 芳香族または複素環が融合し得る5~7貫、好ましくは 5~6 乗の、船桁または不飽谷の環を表わす。 スソン酸 **合されることもできる、1個の酸素、硫黄及び/虫たは** 2個までの窒素原子を含む5及び6員頃が好ましい。好 **ガロリル、パシンリル、パッシル、アリミシル、パッシ** リル、キノキサゾリル、シンノリル、チアゾリル、ベン ソチアゾリル、イソチアゾリル、ベンズイソチアゾリ ル・オキサゾリル、ペンゾキサゾリル、インキサゾリ **ホケポンログ、 パロシシログ、 かくシシゲ、 かくサシロ** 盗なものとして次のものを挙げる:チエニル、フリル、 ル、イミダゾリル、ペンズイミダゾリル、インドリル、

ð, トロンボキサン合成酵業の阻害を生じさせ、そしてヒト 【0019】本党明による物質は購くべきにとに由小板 疑因阻害作用を有し、加えて単独された血小板における 及び慰勧の治療処置に使用し得る。

技嫌状のアルキルよりなる群からの町一もしくは相異な る置換基で1~5重換されていてもよいフエニルを去わ すか、或いは改素原子6個虫でを存する点値伏もしくは

ニルまたは炭素原子6個までを有する直接伏もしくは分

分枝類状のアルキルを養わし、mが1、2または3の数 **表わし、 2 が 1、 2 または 3 の数を表わし、 A が直接結合または式 – N H もしく** を表わし、 nが0または1の数を K³. K⁴及びK³が同一もしくは相関なり、且つ米寮. + 【0020】好道な一般式 (1)の化合物はR1、R1、

は-N-E-Dの狢を表わし、ここにD及びEが上記の意味を有し、Yが式-C

〇-Gの基を表わし、ここにGがヒドロキシル、炭素原子6個女でを有するアル

ればならないか、女たは難微差R1、R1、R1、R1及び R*の少なくとも1つが第-D、-E-O-L-D、-E-NH-L-D、-E-CO-L-Dまたは-E-D જ コキシ、フエノキシまたはR*が上記の意味を有する基 扱わし、個し、種質素Aが第-N-E-Dを扱わらなけ -NHSO, R'を扱わすか、数いはYがデトラゾリルを

は損伏のアルキルまたはその一 部に対してフツ素、塩 で置換され得るフエニルを表わし、wがの、1または2 チル、カルポキシル、ヒドロキシルまたはトリフルオロ メトキシを扱わすか、式一S(O)*R*の路を扱わし、に の数を殺わすか、R'、R'、R'、R'及びR'が各々の 場合に茂素原子B個までを有する底類状もしくは分枝類 か、式-NR'R'の路を汲わし、ここにR'及びR'が両 を表わすか、R'. R'. R'. R'及びR'がシクロプロ を表わすか、各々の場合に炭素原子8回までを有し、随 一もしくは相異なり、且つ直接結合を表わすか、または *フツ茶、塩茶、央茶、ニトロ、シアノ、トリフルオロメ こに B・が数素原子 6 個までを有する直接状もしくは分 恭、我亲、ニトロ、シアノもしくはトリフルオロメチル 状のアルコキシまたはア ルコキシカルポニルを表わす 一もしくは相異なり、且つ水薬、炭素原子も固までを有 ずる直鎖状も しくは分枝鎖状のアルキルまたはフェニル ピル、シクロベンチル、シクロヘキシルまたはフエニル シアノ、フエニル、各々の場合に炭素原子6個までを有 するアルコキシもしくは アルコキシカルポニルまたは w、R*、R'及びR*が上記の意味を育する式 – S (O)* 傾伏もしくは分枝鏡状のアルキルまたはアルケニルを表 わずか、皮いは式~D、-E-O-L-D、-E-NH - L - D、 - E - CO - L - Dまたは - E - Dの基を表 **ソリルまたはチアゾリルを表わし、そしてE及びLが同** 各々の場合に供素原子8個までを有する直接状もしくは 分枝蝿状のアルキルまたはアルケニルを丧わし、Xが触 群ニトロ、ヒドロキシル、フツ茶、塩煮、臭酢、ヨウ ヒドロキシル、カルボキシル、フエニル、フエノキ K•もしくはーNR' K•の弟で雷抜されていてもよい唐 ペンゾチアゾリル、イソキノリル、ペンズイミダゾリ ル、ピリミシル、ピロリル、チエニル、フリル、イミダ 煮、シアノ、トリフルギロメデル、トリフルオロメトキ シ及び各々の場合に供素原子も国まてを有する直鎖状も しくは分枝類状のアルコキッもしくはアルコキッカルポ 等フツ鉄、摘装、駅駅、ヒドロキシル、カルボキシル、 わし、ここにひがピリジル、キノリル、テトラゾリル、 8 8

右側カルボン酸またはスルボン酸倒えば呼吸、マレイン

殿、フマール観、リンゴ階、コハク酸、固石膜、乳糜、 安息香酸またはメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、

フエニルスルホン酸、トルエンスルホン酸もしくはナフ

タレンジスルホン酸との塩である。

、Aが直接結合またはD及びEが上記の意味を有する式-NHもしくは-N-E

の数を扱わし

のアルキルまたはフエニルを扱わすか、兄!、R!、*

キシカルポニルを投わずか、式-NR'R*の離を抜わ 常、故郷原子4個までを有する直鎖状もしくは分枝類状

段兼原子4個までを有するアルコキシまたはR*が上記 ※パケトラゾリルを挟わし、回し、豊饒嵩Aが筈一 -Dの甚を表わし、Yが式-CO-Gの苗を表わし、ここにGがヒドロキシル、 の機能を有する第一NHSO,R*を扱わすか、扱いは火災

N-E-Dを表わさなければならないか、または重視基R1、R1、R1、R4及び

m2 20 ★【0022】 一般式 (1) の化合物は [A] R^{\dagger} の少なくとも1つがB-D、-E-O-L-D、-E-NH-L-D、-E数を表わず場合、一般式 (V I I I) [0023] (R 9) £ CO-L-Dまたは-E-Dの1つを扱わさなければ ならないかのいずれかである、上記1に記載の資素摂動 ミド、適当ならばその異性体形及びそれらの塩のもので 負されたシクロアルカノ〔b] ーインドールスルホンア

Ê

なと反応させて一般式 (IX) [0025] [(210] らば塩基の存在下にて不舌性溶媒中でアクリロニトリル女 n. A及びXは上記の意味を有する、の化合物を選当な [0024] 式中、R'、R'、R'、R'、R'、2、

反応させるか、または鸛(Y=COOH)の製造の場 せ、Yがテトラゾール概を表わす場合、これらのものを n、A及びXは上記の意味を育する、の化合物を生成さ トリエチルアミン塩酸塩の存在下でアジ化ナトリウムと {0026}式中, R', R', R', R', R'

合、シアノ基を常法により加水分解し、エステル(Y = ル)の場合、数毛作店により他様の存在下にて選当ならば不活性路様中で選当なアルコールと反応させ、アミド Ci ~ Cs - アルコキシカルポニル、フエノキシカルポー 及びアシルスルホンアミド(Y=-CONR'R'、-C 8

7-106-1-U(10)

Ê

-653-

〇-NHSO: -R•)の製造の場合、エステルまたは置 のいずれかも過常の荷性化後に適当ならば触媒の存在下

で-修英 (Xa) 及び (Xb) [0027]

(元 17)

式中、R*、R*及びR*は上記の意味を有する、のアミ ンまたはスルホンアミドと反応させるか、【B】 NB, SO, -F* (Xb) DR'R (Xa)

¥

[0028] (X) X

(48 1 2)

Ē

ルポニルまたはシアノを表わず、の化合物を不活性溶媒 飲味を育し、そしてY'は(Ci~Ci)-アルコキシカ [0029] 式中. R'. R'. R'. R'及びmは上記の 中で、過当ならば健康の存在下にて一般式 (X11) [0030]

[(413]

Ê

8 [0033] 式中、R''、R''、R''、R'' 及びR *、は上記の章味を育するが、式-D、-E-O-L-D. -E~NH-L-D, -E-CO-L-D#たは-EDの基は扱わさず、Aは基-NH-を扱わし、そして m、Y、X及びzは上記の意味を有する。の化合物中に D、-E-CO-L-Dまたは-E-Dの組を常弦によ に達元し、聲(Y=COOH)の製造の場合、エステル 活性治療中で適当なアルコールと反応させ、アミド及び 導入し、式-D、-E-O-L-D、-E-NH-L-そして適当ならばカルボニル猫を常弦によりメチレン猫 を表法により包木分飾し、エステル(Y ≒C₁ →C₁ − 7 **ルコキシカルボニル、フエノキシカルボニル)の関係の** 場合、観を常法により勉強の存在下にて、適当ならば不 り、例えば阅读または観電子労働故職域により導入し、 アシルスルホンアミド (Y=-CONR'R'、-CO-

* [0031] 式中、z, n, A, R¹及びXは上記の意 味を有する、のシクロアルカンスルホンアミドと反応さ せ、礫(Y=COOH)の製造の場合、エステルまたは ル)の製造の場合、酸を常法により適当ならば触媒の存 気移させ、アミド及びアシルスルホンアミド(Y m-C ~C:-アルコキシカルボニル. フエノキシカルボニ 在下にて、選当ならば不活性格様中で選当なアルコール と反応させるか、またはエステルを常法によりエステル エステルを直接反応させるか、または離を通常の各性化 後に選当ならば触媒の存在下で一般式 (X a) 及び (X b)のアミンまたはスルホンアミドと反応させ、Yがテ をトリエチルアミン塩酸塩の存在下でアジ化ナトリウム と反応させるか、或いは[C] 式-D、-E-O-L -D、-E-NH-L-D、-E-CO-L-Dまたは シアノ基を常法により加水分解し、エステル(Y=Ci トラゾール環を表わす場合、シアノ化合物(YimCN) ONR'R', -CO-NHSO1-R*)の超階の基中、 2

奇族電後により一般式 (1 a) [0032]

8

3

NHSO;-Ki)の場合、エステルを直接反応させる か、または酸を過ぎの括佐化後に適当ならば触媒の存在 下で一般式 (X A) 及び (X b) のアミンまたはスルホ **言様されたシクロアルカノ〔b〕 – ジヒドロインドール** スルホンアミドの場合、工程 [A]、 [B] または ルホンアミドを不活性溶媒中で過元剤の存在下にて避元 し、適当ならば異性体を分離し、そして塩の製造の場 **得る。本発明による方法は例として次の反応式により説** ンアミドと反応させるかのいずれかであり、次に抽象理 [C] により製造される複楽服職機されたインドールス 合、適当な権害または難と反応させる方法により製造し

[0034] 配り締め: (K15)

[0035]

1656

-655

გ ე

C. ME. 500 b) 1) Mansa, 2) Mads a) Rada

ECE (CEO

8 (15)

CB,) , CONT.

8 例えばクロロホルムまたは塩化メチレン、アルコール例 プロパノール、エーテル例えばジエチルエーテル、テト **ーテルまたはグリコールジメチルエーテル、改化水漿阿** ナルホルムアミド、ヘキサメチボリン職トリアミド、時 る.これらのものには好ましくは塩素化された鉄化水素 えばメタノール、エタノール、プロパノールまたはイソ うヒドロフラン、ジオキサン、グリコールモノメチルエ [0036] 本怨明による工程 [7]及び [8] に対す る路域は水及び反応条件下で発化しない有機熔構であ へもセンまたは鵯笛留分、ジメチルスルナキシド、ジメ **人はベンガン、トルエン、キツアン、ツクロくキサン、** 腹エチル、アセトニトリルまたはピリジンが合まれる。

る複雑は通常の複雑性化合物であり得る。これらのもの には好ましくはアルカリ金属及びアルカリ土金属水酸化 【0037】本発明による工程 [A] 及び [B] に対す また上記の路牒の混合物も使用し得る。

ミド、吹いは有機アミン女たはアンモニウム塩何えば水 軟化ペンジルトリメデルアンモニウム、水酸化テトラブ チルアンモニウム、ピリジン、トリエチルアミンまたは 物例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カ リウムまたは木棚化パリウム、アルカリ金属木像化物画 えば水素化ナトリウム、アルカリ金属またはアルカリ土 金属段数集例えば段散ナトリウム、段散カリウムまたは アルカリ金属アルコラート例えばナトリウムメチラート もしくはエチラート、カリウムメチラートもしくはエチ ラートまたはカリウム L ープチラートまたはアミド例え **ばナトリウムアミドもしくはリチウムジインプロピルア** いしメチルアスリジンがわれため。

【0038】本発明による工程 [A] 及び [B] は一般 に0~150七、好まじくは0~100七の過度範囲で

【0039】 一般に、工程 [A] 及び [B] は常圧で行

30

5. しかしながらまた、対圧変たは界圧下で行うことも できる (別人ばの.5~6パール)。

い、その豚に最初に生じる塩を着で処理することにより 【0040】エステルの加水分解は常法により、不活性 路城中でエステルを通常の塩蓄で処理することにより行 音響のセンボン製い気だからいったいから

【0041】加水分解に適する塩高は過水の無機塩基で ある。これらのものには好ましくはアルカリ金属水腫化 **あまたはアルカリ土金馬水酸化物例えば水酸化ナトリウ** ム、水酸化カリウムもしくは水酸化パリウム、またはア **トカリ金属校型塩何えば炭酸ナトリウムもしくは炭酸カ** リウムが含まれる。 【0042】 加水分解に置する砂葉は水水たは加水分解 くはアルコール例えばメタノール、エタノール、プロバ ノール、イソプロパノールもしくはブタノール、または ノール、プロパノールまたはインプロパノールが限に呼 **に溢集さめる主要搭集である。これらのものには好まし** エーテル倒えばテトラヒドロフタンもしくはジオキサ ン、良いはジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホ キシドが合まれる。アルコール例えばメタノール、エタ ましい。また挙げられた母妹の祖台物を用いることがで

[0043] 恒水分解は一般に0~140℃、好ましく は20~100℃の過度範囲で行う。

【0044】 哲大分解は一般に常用で作う。 つかしなが らまた、貧圧または昇圧下で行うこともできる(例えば 0.5~511-11)

ル1モルに対して1~5モル、好史しくは1~2モルの 【0045】加水分解を行う場合、塩基は一般にエステ 【0046】反応を行う場合、本発明による化合物の力 豊で用いる。反応体の等モル島を殊に好識に用いる。

通常の無機能で処理することにより得られる。これらの ものには紅磡例えば塩酸、果化水素酸、斑酸またはリン 個条数の場合、これらの複茶数と新聞間との複はカルが **らおキツアートな彫1 日始れもでれ事権しある中庭存れ** して生成される。本処明による徹はカルボキシレートを 響が合まれる。この場合にカルボン糖の製造においてカ **トポキシレートの単層なしに第2工程における加水分解** からの塩基性反応温合物を酸性にすることが有利である ことが分した。次に載なれ近により半着し移る。 放場体 **キシアートの協議を上記の観で処理することによりても** あることができる。

むさせることによりエステル化する。 好ましくは、この 【0047】難は常法により、酸を勧炼の存在下にて適 当ならば上記の啓徴の1つの中で適当なアルコールと反 アルコールを搭載としても用いる。

9

校照中4-257578

【0050】アミド化は上記の路線の1つ、好ましくは アルコール例えばエタノールまたはメタノール中で0~ 50℃、好ましくは10~30℃の極度範囲及び常圧で 9

観し待る戦ハロゲン化物活性段階(1. Y=CO-ハロ 【0051】エステル化及びアミド化は共に適当ならば 対応する酸から塩化チオニル、三塩化リン、五塩化リ ン、三男化リンまたは塩化オキサリルとの反応により間 ゲン)をかつト資作り奪る。

ミニウム例えばAICli、ZnCliまたはAg-塩で 【0052】通当なルイス整はBF1、ハロゲン化アル ある。BF:及びAIC1:が好ましい。 2

[0053] 一般式 (VIII) の化合物は新版であ り. モレた一般外 (X 1 [1) 0054

(R17

8

[0055] 式中, R', R'及びR'は上記の意味 を有する。の言義されたアニリンを2段階反応におい て、最初は酸の存在下で亜硝酸ナトリウム、続いて亜硫 職水器ナトリクムを用いて対応する一般式(XIV)

[0056] [1618]

(XX)

[0057] 式中, R', R', R'及びR'は上記の意味 を有する、のヒドラジンに転化し、次に上記の不括性格 媒の存在下、適当ならば触媒の存在下で一般式(X

[0058]

\$

- (CE,) n-A-50,-X (47 8)

3

[0059] 式中, R', z, n, A及びZは上記の意 味を育する、のシクロアルカノンスルホンアミドと反応

[0060]また一般式 (IX)の化合物は新規であ り、そして上記のように製造し替る。式(XIV)のフ エニルヒドラジンとの反応は工程〔B〕に記載される条 させる方法により製造し得る。 件下で適行する。

88

ß

[0049] 一般に、反応体1モルに対して、0.01

東側酸塩化物研えば塩化チオニルである。

~1、好ましくは0.05~0.5モルの教儀を用いる。

【0048】使用し得る機械は無機関例えば硫酸虫たは

-657-

Ξ

[0061] ヒドラジンの草類 (桜1成) に当する製は 県機歴またはその塩例えば塩酸または硫酸である。

はそれ自体公知であるか、または文献から公知の遺元法 により、例えばPd/C上での水瀬を用いてそれぞれの 9. 52 1 19: J. Med. Chem. 19. 1079 (197 【0062】 一般式(X I I I) の間数されたアニリン コトロ化合物を介して製造し待る [ヨーロンパ体群群の 6) ; J. Heterocycl. Chem. 21, 1849 (198

[0063] - 般式 (XIV) のヒドラジンはある場合 [0064] 一般式 (XII) のシクロアルカノンスル に公知であり、そして上記の方法により製造し得る。

631,824号に記載される方法と同様に製造し得 ホンアミドはある場合に公包であるか(K*=H)、教 たは筋塊であり、そしてこの場合に常括により迫加の量 資惠(R・+H)を導入してドイツ価格許出層公服終3.

631.824号に記載される方法と同様に得ることが 【0065】本発明によるエナンチオマー的に純粋な化 **合物は希供により、倒えばドイツ回物帯田豊公室館3。**

【0066】一般式(XI)の化合物はある場合に公知 5 (例えばドイツ国特許出版公開第2.312.256号 であるか、または文献から公知の方法と阿様に観造し等

[0067] 一般式 (X8) のアミンはある場合に公知 である〔ホーベンーウエイル(Bouben-Rey I)、「有機 化学の方法(Methodender organischen chemie)、第X 1/1及びX1/2事事題].

[0068] 一般式 (Xb) のスルホンアミドはある場 **合に公却である〔パイルスタイン(Belistein)、1** 1、26季期]。

R

和における話性化合物として使用し得る。 この物質は血 で、そして単語なれた食を仮においてトロンボギナン合 成酵素を阻害する。これらのものは血栓薬栓症及び酸血 **危、未併商集設仮島、レステノーシス (restenoses) の** nminal) 位籍形成版 (PTA)、確皮トランスルミナル [0069] 猫茶斑唇鏡されたシクロアルカノ [9]ー インドールスルホンアミド並びにその塩及び異性体は蒸 小板袋回風客及びトロンボキ サンA 1 一站抗作用を有 在例えば心筋梗塞、搏動、一過性及び虚血性発作、狭心 予防例えば血栓症治療、経皮トランスルミナル(transl 的状有脂肪皮液(PTCA)、パイーパス線、対びに敷

【0070】 両性の健康な被勧者からの血液を血小板機 によりこの自張から為た「自彼美国分析の関係方法(Ja ergens Beller. Elinische Methoden der Blutgerlanu 因配等作用の過程に用いた。抗範因剤として、3、8% **セ小扱に何んだクエン製物自装(P.R.P)1 奇遜心分離** クエン酸ナトリウム水路液1間を血液9億に減合した。 **駅後代、鴨島及びアレルギーの治療に食用し待ち。**

8

専団平4-257578

ngs analyse):チーメ・ベルラグ(ThlemeYerlag)、 シュツシガルト、1959].

[0071] これらの傾射に対し、PRP 0.8ml及 (Born) 、 G. V. R., J. Physiol. (ロンドン) 、1.6 化を8分間にわたつて記録し、そして結果を6分後に刺 び陌性化合物路線 0.1m|を水路中にて37℃で予載 铅漱した。火に血小板漿集や脳道底弦に より [ポーン 2、67、1962] 数集計中にて370で創造した 「テラピユーテンシエ・ベリヒテ(Therapeulische Ber |chie| 47,80~86,1975]. この終了時 に、板集財等群であるコラーゲンの、1m1を予億格業 した試料に加えた。PRP・の試料中の光学的過度の変 妃した。これを行うために、%昭都を対照と比較して計 2

[0072]最小効果過度の範囲を関値過度として示

[0073]

TAIRER (48/m1) MANNO.

0.03 - 0.1	0.8 - 1	0.03 - 0.1	C 0 - 20 0
17	9	R	X

8

汽停されたヒト塩小板中のトロンボキサン合成群業の差

1. 血小板配資機の調製

中1%、9+1) 中に取り入れ、そして1000にpm (150g) で20分回路心分階した。由小板に言んだ んだ虫類! セデカンテーションで分離した。 扱つた点小 |でPH7.4に登録) 5ml中に発達なせ、2500 r b mで 5 0 分配路心分離し、そして再配当接着後 1 m 1中に機算のなた。 日小板の数の3×105/41に具 血漿 (PRP)*を除去し、そして各々の場合に10ml 作2500rpmで20分配商心分離した。 白小飯に向 仮を再動車技術数(0.15MTRIS/0.9%NaC 1/77374EDTA, 8:91:1:1N HC 舘原な供給着からの白板やBDTA (0.9%NaC)

[0074] 2. トロンボキサン台成聯素の創定

紅小板船道板 1 m l 及び10%DMSO中の試験重視的 40MBA/ミリモルの特異活性を有するアメルシヤム ・ブフラー (Amersham Buchler) Gabil and Co. KG戦 1)を加え、そして組合物を37℃で更に10分面培養 0.01m1を37℃で2分間倍差した。このものに1 **製剤をMeOH/CHC い (1:1) 50μ1中に数** した。反応後、成合物を0.5Nクエン種約0.02ml を用いて微性にし、そして重ちに各時的酸エチル1m1 4.3回街送した。上途を10m1入りガラス組中に装飾 り入れ、そしてTLCガラス版(シリカゲル60、F2 の・Hープラキドン数0.1ml(6.6×10・・モル/ し、そして砂糖エチルをN。下にて25℃で整去した。

6 4、2 0 × 2 0 cm、メルク)に独布した。分離をC

HC11/MeOH/米野獅/H10 (80:8:1: 0.8)の路建液混合物中で行った。放射指性の分布を Rayiesi 製 Ramona-La TLCスキヤナー中で使出し、 そして視分プログラムを用いて定量的に評価した。

【0075】女臣と兄をした50%のトロンボキサン会 成の配飾を生じさせる試験物質の過度を引起した。 [0076]

1 Can = 1/1 1XIG* 1XIG 2×19 KINNO.

ヒト血小板膜上のトロンボキサン受容体結合試験

れる方法 (パーダー、A.J.、ジヤミエソン、G.A.: ヒト血小板からの血敏酸の単層及び特性(isolation an 概率的方法により前夜採取した卓依を制2800rp m. 10℃で10分間強心分離した。この過程中に生じ た牧庫にインドメタシン10 nMを由小板に充しい血媒 及び你自は何の着として加えた。魚小板膜をパーダー及 ぴジヤミエソン (Barder and Jamles on) により記載さ blood platelets) . J. Blol, Chen. 245, 6367 ここに最も重要な工程として、血小板をグリセリンに包 d characterization of plasms membranes from human **~6365、1970参照) により牧師から戦扱した。** 待させ、そして侵逃ショックを与えた。

-NaC!-グルコース健務徴(50mMトリス、10 0mM NaC1. 5mMグルコース、pH7.4) 中に 再態導させ、ドライアイス中で急速に豪雄し、そしてー 【0077】この方法で得られた代替された概をトリス 70℃で貯蔵した。

[0078] b) 案位実験 (displacement study)

資佐減費のために、展頭白質100μg及び2Hー(3 神养出国公园第3,631,824号参照;放射塔佐氨醇 リス~NaCl-グルコース観音説中で培養した。DM SO中に俗称した様大した藤頂の本児別による後位した 9- (2-カルポキシエチル) -1,2,3,4-テトラ **アドロケルパゾールむ5cm(我後に対したなドイツ図** は文獻から公知の方法により行う) を全容置1m1のト R) -3- (4-フルオロフエニルスルホンアミド) -永振顕化合物をこの適合物に加えた(最終過度、0.5 %DMSO、 生物体質に対して)。

(logit-log) プロシトにより違従した。 鉛金砂製Ki や |Cse及び解釋定数Ks [スカチャード (Scatchard) 分 【0079】特異的結合の50%を変位させるに必要と される物質過度していをHILLによるロジットーログ 析により鑑定」から観定した。

[0080] また本知明は不悟性、非尊性の觀魔年的に 着した補助剤及び関形剤に加えて1つまたはそれ以上の

(2)

以上の式(1)の括性化合物からなる観点学的重复物、 及びこれら复数他の数据が根本化む。

【0081】式(1)の俗性化合物はこれらの問題物に おいた会存の概念包の0.1~89.6歳最光、好まつく は0.5~95重義%の過度で存在すべきである。

【0082】式(1)の陌佐化合物に加えてまた、製薬 学的調整物は他の製薬学的活性化合物を合有し得る。

作符で、例えば基形処または関形型を用いて製造し等 【0083】上記の製菓学的問製物は公知の方法により

時間毎に適当ならば数回の個々の役与形態において約 8件重までの全量の式 (1)の活性化合物 (複数)を投 【0084】一般に、所留の結果を遊成するために24 0.03~約30mg/kg、好ましくは約5mg/k 与することが有利であることが分つた。

【0085】個々の投与は好ましくは0.01~約1 0、安に庁女しくは0.1~1.0m8/kg弁種の側の 格性化合物(複数)を合む。

数者の位置及び体盤、磁剤に対する個々の単動、仮気の 【0086】しかしながら、醤泡ならば祭に治療する狼 性質及び重大さ、調製及び役争の方法並びに投与を行う 時点または回隔に依存して上記の畳から洗取することが 有利であり待る。

[0087] 出現化合物 [0088]

[実施例] 英施例]

首代3 - アリシルプロピキピル処職権 [0089] [f2 2 0]

8

팊

カー (Walker) 及びM.ペンソン (Benson)、J. Au. Ch em. Soc. 102, 5530 (1980) #用] 10.1 8 (66.8ミリモル) モジクロロメタンp.a.30m | に郵通し、そして塩化テオニル10.83g (91ミ リモル)を徐々に加えた。現合物を通貨下で24時間等 着し、予却し、そして生じた代表を吸引者逃した。 超体 も帝シクロロメタン及びエーテルで洗浄し、そして強留 【0090】3-ガシジゲンロガギン製 [F.A.ひギー \$

【0091】収載:12.13g(58.9ミリモル) 商業を承見が中で群技した。 **股点:159~161℃** 3 - [ヒドロキシー (3ーニトロフエニル) -メチル] - ピリジン

S 一般式 (1) の化合物を含むか、または1つまたはそれ

f 太 (Hayes) 、G.シヨーンズ (Jones) 及びC. J.ク リフ (Cliff) 、J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. 上 981、1132] と回様に、無水エーデル90m1中 を-70℃でエーテル中のn-ブチルリチウムの2.5 【0093】文献 (R.N.カーデ (Carde)、P.C.へ モル格液64m1と反応させ、機いて組合物を掛加が光 **了した後に5分向気件し、次に無木デトシヒドロフシン** 200m1中の3-ニトロベンズアルギヒド29.0g 続いて反応雇合物を-70℃で2時間及び金通で2時間 操件し、次に水及び40%前離水索ナトリウムと一緒に 次に有機相を破離ナトリウムを用いて乾燥し、そしてロ **ータリーエバボレータ中で養殖した。カラムクロマトグ** 符響後:最初にトルエン/酢酸 エチル=1:1、後に 1:4) により生成物21.3g (92.5ミリモル) が の3ープロモビリジン30.0g (189.8ミリモル) ラフイー (シリカゲル60、メルク、40~63 mm、 (192.0ミリモル) の路徴を満下しながら加えた。 0℃で撹拌した。水相をエーテルを用いて数回抽出し、

【0094】 TLC (トルエン:野獣エチル=1:4) R f = 0.22

3~ (3~アミノベンジル) ~ どりシン

[0095] [(222)

【0096】実施例 [1からの化合物 14.85g (6 4.5ミリモル)を存圧下にて協議でエタノール500 mI及び避塩酸18m1年でパラジウム(動物性飲業上 10%) 1.48上にてHi七水板した。18時回後、敷

年間平4-25758

係を値別し、移版を25%アンモニア水溶液を用いてp ル:エーテル=4:1と十分に撹拌し、貸別し、そして H10に調整し、そして得られた混合物をロータリーエ パポレータ中で乾固するまで濃縮した。固体をエタノー 協議を禁犯された。

[0097] 収量: 10.21g (55.4ミリモル) TLC (ジクロロメタン: メタノール=10:1) Rf=0.61

英施例 1 V

3-(4-ヒドシンノベンジル) – ピッジン

[0098]

(ヨーロツハ特計第69,521号) 6.8m (36.9 三りモル)を連抜戦9.2m1及び水12m1に筋解 し、砂族を5 なにか却し、そして水 1 7 m l 中の原理機 ナトリウム2.55g (36.9g) の路徴と反応させ た。続いて反応混合物を0~6℃で30分回提件し、次 を砕却し、そして水腫化ナトリウム溶液120m!中に 【0099】3-(4-アミノベンジル)-ピリジン に玄雄で水酸化ナトリウムを用いて6. 5のpH鮭に買 数された40%製液電水敷ナトリウム砂液120gに当 下しながら加えた。次に液合物を通道下で4時間多量さ tt、その際に6.5のpH値を常に保存させた。混合物 缶ぎ:次にDH値を12に製取した。 ジクロロメタンを ーエパポレータ中に重ねし、やした街成巻4.66B 用いる抽出及び硫酸を用いる乾燥後、組合物をロータリ

(0100) TLC: (FLXX:74FV=2:1) (23.4ミリモル)が得られた。

B

校1に示すCGも他が実施的IVと同様に仰られた: R f = 0.50

[0104] 9- (2-シアノ-エチル) -3- (4-1.2.3.4-テトラヒドロカルバゾール17.18B

フルオロフエニルスルホンアミド) ー6ーメトキシー

[0101]

G 48 b) 0.23 ä 35 Ħ 12 ES

** (トルエン:アセトン=2:1)

b) (yyouxyy: xy/-x=10:1)

c) (影響エチル:トルエン=4:1)

XKK X I

[0102] <u>実施例X</u>

9- (2-シアノーエチル) -6-ヒドロキシー3-(4-フルオロフエニルスルホンアミド) -1.2.3. 4ーテトラヒドロカルパゾール (0103) [(2 4)

9- (2-メトキシカルポニルエチル) -1.2.3.4 (3R) - (4-フルオロフエニルスルホンアミド) -ーテトラヒドロカルパゾール [0106] [{£25}

共に道漢下で2時間移動させた。冷却後、混合物を邸和 3、4ーチトラヒドロカルパソール(ドイツ四种群出層 公開第3.631,824号李服) 10.08 (24ミリ モル)を無木メタノール100m1中の遺域服5m1と **炎酸水素ナトリウム路流を用いて中和し、アルコール内** お勧をロータリーエパポレータ中で衝突させ、避合物を **木冬用いて元の物質に買薦し、そしたジケロロメタンを** 用いて数回抽出した。有機相を破壊ナトリウムを用いて 【0107】 (3R) - (4-フルオロフエニルスルホ 乾燥し、蒸発させ、そして強縮溶戯を高臭位中で禁止し ンアミド) - 9 - (2 -カルボキシーエチル) - 1, 2, \$

このものを木1.51を用いて加水分解し、そして2N

わたつて宮道に戻し、焼いて1時間撹拌した。この後、

国産を用いてDH1に質難した。水柏や貯養エチルや用 いて数回抽出し、そして発酵ナトリウムを用いて有機相 を乾燥することにより観覧生成物が生じ、ロータリーエ マトグラフィー (シリカゲル60、メルク、40~63 JEL、トルエン:野鶴エチル=3:2)により無観し

タン中の三集化ホウ素の1M路被9 2、5mlと反応さ せた。現合物を-7.8℃で30分別技枠し、30分別に

a.200mlに務奪し、そした-18℃でジクロロメ

(40.2ミリモル) を監禁下にてジクロロメタンロ.

パポレータ中での路線の開発後、このものをカラムクロ

【0105】 T.L.C (トルエン: 駐閥エチル=3:2)

R (=0.39

TLC: R f = 0.52 (トルエン:エタノール=6 [0108] 収量: 10.07g (22.7ミリモル)

回復 シセミ体 6 ートドロキン部等体を対応するカルボン 丁LC:RT=0.59(トルエン:雰襲エチル=1: 倒から対応して作ることができた: 8

3- (4-フルオロフエニルスルホンアミド) -6-メ トキシー1,2,3,4ーテトラヒドロカルパゾール

実施例太1 |

(0109) ((C 2 6)

[0110] 表題の化合物を後に示す実施例XV1の方 **ボと回答に触過した。**

【0111】R f=0.32 (トルエン:野鶴スチルm

表施例X111 4:1)

9- (2-シアノエチル) -3- (4-フルオロフエニ ルスルガンアミド) ー6-メトキシー1,2,3,4ーテ

トラヒドロカルバゾール [0112]

[(2 2 7)]

[0113] 数国の化合物を後に示す実施例XXIVの が在と回接に製造した。

[0114] Rf=0.22 (トルエン:酢酸エチル= 表歷例X I V 7:1

3- (4-フルギロフエニルスルホンアミド) -6-ヒ ドロキシー 9 - (2 - カルボキシエチル) - 1.2,3. **4 ーテトラヒドロカルバゾール** [0115]

(fc 2 8]

[0117] Rf=0.59 (トルエン:野鹿エチル= と回復に放送した。

[0116] 表題の化合物を後に示す実施例11の方法

実箱例:V

3- (4-クロロフエニルスルホンアミド) -6-フル

#■平4-257578

9

オロー9- [2- (5-テトラゾリル) -エチル] 1.2, 3, 4ーテトラヒドロカルパゾール 3

[0118]

(K29)

[0119] 表題の化合物を後に示す実施例XXIVの

方法と同様に製造した。

【0120】Rf=0.60 (ジクロロメタン:野酸エ

F/6=10:1)

東施例XV1

3 - (4 - フルオロフエニルスルホンアミド) - 6 -(3-ピリジルメチル) -1.2.3,4ーテトラヒドロ

カルパゾール塩酸塩 [0121]

8

ロヘキサノン(ドイツ国体許出顧公開第3,631,82 ータ中で価格し、そして没法をエーテル/石油エーテル (30~50℃)と共に十分撹拌した。吸引菌湯及び減 4ミリモル)をエタノール96m1及び歯咀磨5m1中 で4~(4~フルオロフエニルスルホンアミド)~シク 4号参贈) 6.25g (23.4ミリモル) と共に選携下 1.8時間海陽させた。次に成合物も予却し、改勝大雅ナ トリウム辞徴を用いて中和し、そして酢酸エチルを用い て数回抽出した。有機相を硫酸ナトリウムを用いて乾燥 し、ロータリーエバポレータ中で避難し、そして吸留的 概を高馬空中で除去した。 カラムクロマトグラフィー (シリカゲル60、メルク40~634日、群農工チ 1)後、持染された生成物7.5gが得られ、このもの をジクロロメタンに路解し、そして塩化水素ガスを用い 英空中での乾燥後、生成物6. 8 7 g (14.6ミリモ ル:トルエン=最初1;2、次に1;1、最後に2; てその塩酸塩に豚加した。最合物をロータリーエパポレ [0122] 実施MIVからの化合物4.66g (23. ル)が知られた。

【0123】 TLC (酢酸エチル:トルエン=4:1) R f = 0.55

表2に示す化合物は実施例XVIと同様に製造すること ことをじな

[0124]

特開平4-257578 0. Z 0. SS ^{b)} 0. 49 ^{c.)} 0. **42** c) 0.41 0) 0, 24 ^{c.)} 0. 33 €) 8 <u>18</u> XXX XX

Elecat atatores:

*) 歌歌エチル:トルエン=1:1

り 酢煮ステル:トルスンニ4:1

c) 酢酸エチル:トルエンm2:1

ı

9- (2-シアノエチル) -3- (4-フルオロフエニ

【0125】実施的XX1V

ルスルホンアミド) -6- (3-ピリジルメチル) 1.2.3.4ーチトラヒドローカルバゾール [0126] [(£31] 【0127】 実施例XVIからの化合物4.95g (1 0.5ミリモル) をジメチルホルムアミドロ.8.100 m1に俗称し、水炭化ナトリウム(20%パウフイン街 で安定化) 0.693g (23.1ミリモル) を用いて数

プロトン化し、次に宣編でアクリロニトリル1.5ml

発させた。 粗製生成物をカラムクロマトグラフイーによ (22.8ミリモル) と反応させた。反応は2時間後に 不完全であり、従つて水素化ナトリウム 0.0718 0.6ミリモル)を加え;反応は1時間後に進行し、完 引導過することにより除去することができた。有機相を 木で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、そして蒸 り書替した(シリカゲル60、メルク、40~60g 了した。水を加え、そして混合物を貯除エチルを用いて **樹出し:不確成分はケイソウ土/シリカゲルを通して吸** (2.4ミリモル) 及びアクリロニトリル0.7ml (1 Ŋ

【0 1 2 8】 T.L.C(酢酸エチル:トルエン=4:1) m、野寮エデル:トルエンセ4:1)。 Rf=0.46 \$

表3に示す化合物を実施例XXIVと同様に製造した; [0129] [兼3]

33

特朗平4-257578

钩跟平4-257578

したドロキツー9~(2~メトキッカルボールーエチ ル) -3- [N- (2-ピリジルメチル) -N- (4-フルオロフエニル) - スルホンアミド] - 1.2.3.4 **一テトラヒドロカルパゾール97mg (0.18ミリモ**

	0. 36 *)
	0.46 4)
	0. 27 •)
1 Q'('E)-	0.40 *)
	0.34 b)
tes	0, 48 *)
Q	0.24

b) 砂酸エチル:トルエン=2:1

[0130] 製造実施例 (一般式1の化合物)

3- (4-クロロフエニルスルホンアミド) -6-フル オロー9 - [2 - (5 - テトラゾリル) - エチル] -1,2.3,4-テトラヒドロカルパゾール

B

て有価相を破職で数回光等した。破職ナトリウムを用い

グラフィー (シリカゲル60、メルク、40~63m EP. ジクロロメタン:メタノール=10:1)により糖

を1M硫酸及び酢酸エチルで粉釈し、相を分離し、そし て乾燥した後、格様を蒸光させ、そして投資をクロマト

ム4.62g (33.6ミリモル) と反応させた。混合物

[0131] [(232)

【0132】実施例XVからの化合物2.9g (6.7ミ リモル)を通讯下で17時間保護ガス下にて無水ジメチ ルホルムアミド30m1中のアン化ナトリウム2.18

3- (4-フルオロフエニルスルホンアミド) -9-(2-メトキシカルボニルエチル) -6- (2-ビリジ ル-メトキシ) -1,2,3,4-テトラヒドロカルバソ R f = 0.13 (ジクロロメタン:メタノール=10 [0133]収量:2.16 (4.4ミリモル) 実施例2 買って

[0134]

\$

((633)

8 (33.6ミリモル)及び塩化トリエチルアンモニウ

60℃で1時間機件した。水を得られた反応適合物に加 03mg (10.08ミリモル) と反応させた。水漿の 0.55g (3.34ミリモル)を加え、そして組合物を ルホルムアミドロ. a. 30mlに発解し、そして路液を 水量化ナトリウム(80%、パラフイン油で安定化)3 名虫が先了した後、2~クロロメチルとリジン強要権 右側拍出被を強難ナトリウムを用いて乾燥し、そして終 発させた。生成的を分離するために、残骸をシリカゲル 60上でクロマトグラフにかけた (メルク、40~63 収量:Rf=0.41(トルエン:砂酸エチル=1:1) ド)-6-ヒドロキツ-9-(2-メヤキンセルボーブ - エチル) - 1,2,3,4ーテトラヒドロカルバゾール 1.5g (3.3 4ミリモル) を窒素下にて窓道でジメチ え、そして混合物を酢酸エチルを用いて数回抽出した。 【0135】3- (4-7ルオロフエニルスルポンアミ um、トルエン:貯蔵エチル=4:1~2:1)

★RF−0.35 (トルエン:野酸エチル−1:1)の6 の表題の生成物120mg (0.22ミリモル)

R f = 0.20(トルエン:酢酸エチル=1:1)の9ー (2ーメトキシガジポニガーエチル) ー6ー (2ーアリジルーメトキシ) ー3ー (N- (2-ビリジルメチル) 3

1,2,3,4ーチトラヒドロカルバゾール189mg 【0138】 表4に示す化合物を実施例2の方法と同様 **-N- (4-フルオロフエニル) スルホンアミド] -**(0.30ミリモル)。

に関係した: [0137]

[#4]

*! トルエン:野獣エケル=1:1

(3 R) - (4-フルオロフエニルスルホンアミド) [0138] <u>実施例7及び実施例8</u>

9 - (2 - メトキシカルポニルーエチル) - 6 - [2 -(3-ピリシル) エチルーカルポニル] - 1,2,3,4 -テトラヒドロカルパゾール (7) 及び (3R) - (4

-フルオロフエニルスルホンアミド) -9- (2-メト

キシカルポコルーエチル) -8- (2- (3-ピリジ ル) エチルーカルポニル] -1.2.3.4-テトラヒド ロカルバゾール(8)。 \$

[0139] (fc3 4)

-665

X

[0140] 実施例X1からの化合物3.10g (7.2 ミリモル) を1,2ージクロロエタンp.a.60m1に 俗称し、塩化3-ピリジルプロピオニル塩酸塩2.23 8 (10.8ミリモル) 及び塩化アルミニウム (無水 **物) 1.92g (14.2ミリモル) を加え、そして混合 わを退成下で2日回済器させた。予却した反応従合物を 処和政體水業ナトリウム水路後100日1中に注ぎ、モ** ロマトグラフにかけた (メルク、40~63μm、トル して配合物をジクロロメタンを用いて数回抽出し:有機 異性体を分離するために、現道をシリカゲル60上でク 相を研盤ナトリウムを用いて乾燥し、そして濃糖した。 エン:酢酸エチル=2:1)。

Rf=0.16 (22) Rf=0.12 (23) 医海伊马 8

[0141] 収量: (22) 0.528 (0.9ミリモ+

30 (1236) [0144] 実施殴7からの化合物260円g (0.4 0.1 M塩酸30mlをこの混合物に加え、そしてこの 6 ミリモル)を<table-row>値で無水デトラヒドロフラン25m~ 中の水漿化むか煮ナトリウム17.4mg(0.46ミリ モル)と反応させた。出発物質が4時間後に東だ存在す る場合、更に水素化ホウ素ナトリウム17.4mg(0. 4 6 ミリモル)を加え、そして混合物を一夜憔悴した。

衣数ナトリウムを用いて乾燥した有機相を蒸発させ、そ ゲル60、メルク、40~63 um、トルエン:緊動工 **しに等られた粗製生成物をクロマトグラフィー(シリカ** ものを各時酢酸エチル25m1を用いて数回抽出した。 チルロ4:1~2:1) により解説した。

TLC(トルエン:酢酸エチル=1:4) R (= 0.6 [0145] 収量:127mg (0.23ミリモル)

(3-ピリジル) -プロピル] -1,2.3.4-ヂトラ 9 – (2 – メトキシカルポニルーエチル) – 8 – [3 – (3R) - (4-7ルオロフエニルスルホンアミド)

ヒドロカルバゾール [0146]

*ル) 及び(23) 0.418 (0.7ミリモル) : 得られ [0142] TLC (トルエン:酢糖エチル=1:1) たフラクションは更に分離することができた。

(3R) - (4-7ルオロフエエルスルホンアミド) -9- (2-メトキシカルポニル-エチル) -6- [3-(3-ピリジル) -プロピル] -1.2,3,4-テトラ ヒドロカルパゾール

[0143]

다 X 8 6

【0147】表題の化合物を実施例9の方法と同様に製

【0148】 T.L.C:R.(=0.59 (トルボン:帯機 エチルー1:4) \$

9- (2-カルポキシエチル) -3- (4-フルオロフ エニルスルホンアミド) - 6 - (3 - ピリジル-メチ ル)-1.2.3.4-テトラヒドローカルパゾール塩酸 表應例1.1

[0149] [(237]

-667

8

\$類學4-257578

合物を選携下で2時間誘躍させた。冷却した反応固合物 10 をジクロロメタンを用い1回及びエーテルを用いて1回* [0150] 実施例XXVIからの化合物4.74g (9.7ミリモル) をエタノール20mlに移解し、2 M NaOH 17m1及び水20m1を加え、そして固

当することがでなん。 (0152] (表 6]

K.	i	1000			
a	-	٠	2	ă	8
2	-	O S	-	ы	2
=	-		•	œj	0.16
=	==	Qipq	=	6 25	0.35
S 1	44		w	ㅂ	9. 12
9	æ) -	Ç	.	0.27
11	_	-(01)	_	-	0 .31
==	Q	=	-	-	8
2	-	. 829	· -	(G,),	0.06
20	-	⊘ •(α, 1)•∞	•••	j =	0.05
=	-	(<u>.</u>	0 0	63	0.17
Ħ	-	=	m	(0)	a 10
ន	Ŷ	=		j -	8
×		•	Q	m	0. 19
			E.		

P 的数据=Cl_Cl_1 : Cl_00=10:1

[兼6]

[0153]

₩ 8

\$

* - 右部第ロジクロロメタン:メタノール=10:1

+ [0156] [0154] 本発明の主なる特徴及び態様は以下のとお

[0155] 1. 一般式

g [0157] 式中、R'、R'、R'、R'及びR'は同一 もしくは相異なり、且つ水漿、ニトロ、シアノ、ハロゲ

ン、トリフルオロメチル、カルポキシル、ヒドロキシル またはトリフルオロメトキンを扱わすか、式ーS(O)w R*の站を表わし、ここにK*は狡君邸子8個までを有す 対してハロゲン、ニトロ、シアノもしくはトリフルオロ リアまたはくソンテメキッを抱むすか、式-NK1K*の る直段状もしくは分枝類状のアルキルまたはその一部に メチルで脂酸される皮素原子6~10個を有するアリー **ルを表わし、そしてwは0.1または2の数を表わす** か、各々の場合に改衆原子10個までを有する直鎖状も しくは分枝類状のアルコキシもしくはアルコキシカルポ

直路状もしくは分枝間状のアルキルまたはアシルを表わ すか、または改素原子6~10個を育するアリールを表 か、各々の場合に改作原子10個虫でを育し、随時ハロ ~10個を有するアリール、各々の場合に改落原子8個 までを育するアルコキシもしくはアルコキシカルポニル 部を扱わし、ここにR'及びR*は四一もしくは相観な り、且つ木茶、各々の場合に改雑原子8個までを有する わすか、 炎素原子 3~8 個を有するシクロアルキルを表 わすか、炭素原子6~10個を有するアリールを兼わす ゲン、Tドロキシル、カルポニル、シアノ、投救原子6 またはみ

と £ S(0) TE (K38)

の指下言義されていてもよい質疑状もしくは分枝類状の アルキルまたはアルケニルを養わし、ここにw. R*. R'及びR'は上記の意味を有するか、或いは式

[0159] (ft 4 0)

でを有する国際伏もしくは分枝類状のアルキレンまたは 禁頭を表わし、そしてB及びこは同一もしくは相觑な り、且つ直接結合を装わずか、または微素原子10個素 アルケニレンを被むし、Xは簡称ニトロ、ハロゲン、ツ アノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ト キシ及び各々の場合に炭素原子8個までを有する政領状 もしくは分岐線状のアルコキシもしくはアルコキシカル ポニルまたは数素原子8個までを有し、その際にアルキ の終を扱わし、ことにひは更に労働族生たは簡素振力機 が配合し得る、N、OまたはSよりなる群からのヘテロ 原子4個虫でを有する3~1員の危和もしくは不飽知識 女共原子6~10個を育するアリールまたはアリールオ リフルオロメチルチオ、ヒドロキシル、カルポキシル、 -9. -6-0-1-0. -6-20-1-0. 4-00-1-0 またび モー Ş

623

時順平4-257578

◆協能で1~5回路されていてもよい、狡猾囚子6~10 編を有するアリールを表わし、mは1、2、3または4 の数を扱わし、nは0、1または2の気を表わし、zは 1. 2. 3または4の数を表わし、 Ç g

> 子6~10個を有するアリールまたはw、R1、R1及び K*が上記の意味を分する式-S (O)*K*もしくは-N 発原子も個虫でを有するアルコキシカルポニル、故書原

K' K' で言義されることができる道数状もしくは分枝類

Aは直接給合または式-NH-もしくは-N-B-Dの基を扱わし、ここに 伏のアルキルよりなる群からの向一もしくは相関なる置き

Yは式-CO-Gの幕を表わし、ここにGはヒドロキシ **ル、炭素原子8個虫でを有するアルコキシ、フエノキシ** K.もじくは-NH-SO:-K.の跡の潜わすが、長い R¹、 R¹及びR¹の少なくとも1つが基-D、-E-O はテトラゾリルを表わし、但し、重義基Aが基-N-E -L-D, -E-NH-L-D, -E-CO-L-D於 またはな。 R'及びR'が上記の意味を有する式ーNR' たは一日~Dの1つを救わさなければならないかのいず - インドールスルポンアミド、醤当ならばその異性体及 - Dを扱わさねばならないか、または震動器 R1、R1、 **れかである、の放来眼壁換されたシクロアルカノ [b]** D及び毛は上配の意味を有し、 なそれらの権。

しくは枯臭なり、丘つ水漿、フツ紫、塩素、臭漿、ニト ロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシル、ヒド S(O)#R*の路を表わし、ここにR*が改業属子6個末 でを有する直缀伏もしくは分枝鏡状のアルキルまたはそ の一部に対したフツ桜、抽茶、収茶、ゴトロ、ツアノも しくはトリフルオロメチルで開始され得るフェニルを表 キシカルボニルを表わすか、式-NR'R'の基を抜わ 素、改素原子6個までを育する直接状もしくは分枝組状 R³、R⁴及びR⁴が各々の場合に改業原子8個までを有 する重韻状もしくは分枝様状のアルコキシまたはアルコ し、ここにR'及びR'が阿一もしくは枯渇なり、且つ水 ロキシルまたはトリフルオロメトキシを表わすか、式ー わし、wがり、1または2の数を扱わすか、R'、R'、 のアルキルまたはフエニルを決わすか、R′、R′、

S R*、R'及びR*がシクロプロピル、シクロベンチル、※ [0160] 2. R', R', R', R'及びR'が同一も

記の意味を有する式-S(O)=R*もしくは-NR'R'の ※シクロヘキシルまたはフエニルを表わすか、各々の場合 アルコキシカルポニルまたはw、R*、R′及びR*が上 トドロキシル、カルボキシル、シアノ、フエニル、命々 の場合に改非原子 6 個までを有するアルコキシもしくは **基で重換されていてもよい南角状もしくは分氏扱状のア** E-O-L-D, -E-NH-L-D, -E-CO-L −Dまたは~B~Dの基を扱わし、 パパにひがピリジ ル、キノリル、チトラゾリル、ペンゾチアゾリル、イン **キノリル、ペンズイミダンリル、アリミジル、ピロリ** ル、チエニル、フリル、イミダソリルまたはチアゾリル を表わし、そしてE及びLが両一もしくは相異なり、且 つ直接結合を表わずか、または各々の場合に設素原子8 はアルケニルを表わし、Xが配料ニトロ、ヒドロキツ ロメチル、トリフルギロメトキン、ヒドロキンル、カル わし、mが1、2または3の数を扱わし、nが0または 聞までを有する直集状もしくは分技能状のアルキルまた ル、フツ棒、塩林、果林、ヨウ林、シアノ、トリフルオ ポキシル、フエニル、フエノキシ及び各々の場合に改称 原子も細までを有する直接状もしくは分枚類状のアルコ キシもしくはアルコキシカルボニルまたは段素原子6個 までを有する直提状もしくは分性顕状のアルキルよりな 聞までを有する直顧伏もしくは分校婦状のアルキルを表 も辞からの区—もしくは缶磨なる問題権に1~5種種さ れていてもよいフエニルを表わすか、或いは改善原子6 10 に収集原子8箇までや在し、国際フツ景、指案、武林、 ルキルまたはアルケニルを表わすか、或いは式一口、 8

は3の数を表わし、Aが直接組合虫たは式-NHもしくは-N-E-Dの第を表 1の数を表わし、2が1、2また

わし、ここにD及びEが上記の意味を育し、Yが式~CO-Gの基を表わし、こ こにGがヒドロキシル、改典原子6個虫でを有するアル 40 コキシ、フェノキシまたはR*が上記の意味を有する語 ればならないか、または国債基尺1、尺1、尺1、尺1及び -NHSO,R'を表わずか、或いはYがテトラゾリルを 我わし、個し、**開設器Aが第-N-E-Dを**表わさなけ R!の少なくとも1つが第-D、一E-O-L-D、-B-NH-L-D、-E-CO-L-Dまたは-E-D [b] -インドールスルホンアミド、遡当ならばその興 上記1に記載の式の複素環間機されたシクロアルカノ の1つを表わさなければならないかのいずれかである。

「R*の勘を扱わし、ここにR'及びR'が同一もしくは柏 **點なり、且つ水滑、炭泉原子4個までを有する直接伏も** [0161] 3. R'. R'. R'. R'及びR'が同一も 数され得るフエニルを表わし、そしてwが2の数を表わ ずか、兄'、兄'、兄'、兄'及び兄'が合々の場合に改業 原子4個までを有する底類状もしくは分枝類状のアルコ **サシサたはアルコキシカルボニルを扱わすか、式-NR** か、以一S(0)**R*の歯を放わし、にににR*が狡猾悪 子4国までを有する直類伏もしくは分氏損伏のアルキル **せたはその一部になりエフツ架、投∦もしくは来を向** しくは相関なり、且つ水井、フツ虾または塩素を表わす ß

699

和体形及びそれらの権。

ルはその部分に対してカルボキシル、ヒドロキシル、段

S

[0158] [(239]

子ら留までを有する直縁状もしくは分枝鎖状のアルキル+10 技規状のアルキルを表わすか、或いは式-D、-E-O Ri、Ri、Ri、Ri及びRiが簡吟フツ素、塩素、奥 **素、ヒドロキシル、シアノまたはフエニルで関係されて** いてもよい故意原子6個までを有する直鎖状もしくは分 −L −D、−E −CO∼L −DまたはーE−Dの鉱を換 むし、ここにひがどりジル、ピリミシル、イミダンリル またはチアゾリルを扱わし、そしてE及びしが向一もし くは相異なり、且つ直接結合を表わすか、または脱素原 しくは分枝類伏のアルキルまたはフェニルを表わすか

上記の意味を有する式-NHもしくは-N~E~Dの基を扱わし、Yが式~CO

- Gの基を表わし、ここにGがヒドロキシル、放来原子4個までを有するアルコ

ルセンフェド L-Dまたは-E-Dの1つを扱わさなければならない -E-O-L-D, -E-NH-L-D, -E-CO-

[0164] かのいずれかである、上記1に記載の復素顕置機された シクロアルカノ [P] ーインドールスルホンアミド、猫

[0162] 4. 病気を防除するための上記1に記載の液 当ならばその異在体形及びそれらの類。

ક્ષ [0165] 式中, R', R', R', R'及びR'は同一 もしくは柏茣なり、且し木素、コトロ、シアノ、ハロゲ

ゲン、ヒドロキシル、カルポニル、シアノ、改者原子も

は2の数を改わし、nが0または1の数を改わし、zが 3 軽益されていてもよいフェニルを表わし、mが1 また #を表わし、Xが醗酵フツ索、塩券、果茶、シアノ、トリ フルオロメチル及びトリフルオロメトキシまたは各々の 場合に供券原子4個主でを有する直線状もしくは分枝規 伏のアルキル、アルコキシもしくはアルコキシカルポニ 1 または2の数を表わし、Aが直接結合またはD及びE ルよりなる群からの同一もしくは柘奥なる曹俊基で1~

テトラゾリルを表わし、低し、電視基Aが基-N-E-Dを変わさなければなら を表わずか、或いはYが キシまたは 8*が上記の意味を有する路~NHSO* 8*

※資素環置過されたシクロアルカノ [b] ーインドールス ないか、または配換基 R^1 、 R^2 、 R^4 及び R^4 の少なくとも1つが基-D、

[0163] 5. 一般式

Ξ

までを育するアルコキシもしくはアルコキシカルポニル S(0) #R [0186] [(C42] またはれ

の基で質問されていてもよい直接状もしくは分校損伏の が融合し得る、N、OまたはSよりなる群からのヘテロ **非撰を扱わし、そしてE及びLは同一もしくは뜀異な** り、且つ直接結合を表わすか、または投条原子10個表 の基を表わし、ここにDは更に芳香族または植栽設式祭 原子4個までを有する3~1員の飽和もしくは不飽和複 -D. -E-0-1-0, -E-XH-1-D, -E-C0-1-D または -E-D アルキルまたはアルケニルを表わし、ここにw、 R'及びR'は上記の意味を有するか、或いは式 [0167] [(243] ş またはトリフルオロメトキシを扱わすか、式一S(0)♥ ン、トリフルオロメチル、カルポキシル、ヒドロキシル しくは分枝類状のアルコキシもしくはアルコキシカルボ **しルまたはペンジルオキシを扱わすか、式−NR!R!の** K*の基を扱わし、ここにK*は設集原子8個までを有す る直角状もしくは分枝類状のアルキルまたはその一部に **対してハロゲン、ニトロ、シアノもしくはトリフルオロ** メチルで間域される技術版子6~10個を食するアリー か、各々の場合に改衆原子10個までを育する直旋状も 基を表わし、ここにR'及びR'は阿一もしくは相異な り、且つ水果、各々の場合に設業原子8個までを有する 直鎖状もしくは分性類状のアルキルまたはアシルを表わ すか、または改素原子6~10個を有するアリールを要 わすか、政兼原子3~8個を有するシクロアルキルを改 わすか、炭素原子 6~10個を有するアリールを扱わす か、各々の場合に設業原子10個までを育し、随時ハロ ルを安わし、そしてwは 0、1または2の数を表わす

ż

またな

素原子 6 個までを有するアルコキシカルボニル、放集原 ≉ アルケニレンを表わし、Xは随時ニトロ、ハロゲン、シ アノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ト ルはその邸分に対してカルポキシル、ヒドロキシル、政 キシ及び各々の場合に数素原子 8 個文でを有する直鎖状 もしくは分析機状のアルコキシもしくはアルコキシカル ポニルまたは炭素原子8個までを有し、その際にアルキ 供衆原子6~10個を有するアリールまたはアリールオ リフルオロメチルチオ、ヒドロキシル、カルポキシル、

子6~10個を有するアリールまたはw. R. R'及び K*が上記の意味を有する式~S (O)*K*もしくは~N 状のアルキルよりなる群からの同一もしくは相撲なる書

K'K'で言義されることができる函数状もしくは分枝類 始島で1~5厘銭されていてもよい、供券原子6~10 の数を扱わし、nは0、1または2の数を表わし、2は 個を有するアリールを表わし、mは1、2、3または4

1408年4-257578

3 3

Aは直接結合または式-NH-もしくは-N-E-Dの基を扱わし、ここに

1. 2. 3または4の数を扱わし、

D及びEは上配の意味を有し、

※たは一E一Dの1つを扱わさなければならないかのいず - L - D. - E - N H - L - D、 - E - CO - L - D 主 ※ 20 K*もしくは-NH-SOr-R*の菌を表わすか、皮い Yは式-CO-Gの基を表わし、ここにGはヒドロキシ ル、放系原子8個までを有するアルコキシ、フエノキシ はテトラゾリルを表わし、但し、異鏡基Aが基-N-B R^{1} 、 R^{1} 及び R^{1} の少なくとも1つが基-D、-E-O またはR*、R'及びR*が上配の意味を有する式ーNR' --口を表わさねばならないか、安たは震気器を1、R1、

ーインドールスルホンアミド、適当ならばその異性体及 れかである、の複素環質機合れたシクロアルカノ [b] [A] mが2の数を表わす場合、一般式(V[1]) びそれらの指令取扱する機に、 Ê (0168) (K44) (CIIa)n-A-30e-X

★と反応させて**一般式 (IX)**

[0169] 其中, R', R', R', R', R', Z',

[0170] (R45) (CII,)n-A-S0,-I らば塩基の存在下にて不価性溶媒中でアクリロニトリル★ n、A及びXは上記の意味を有する、の化合物を選当な

8

ENR' P

式中、R*、R*及びR*は上配の意味を育する、のアミ

ンまたはスルホンアミドと反応させるか、

-- 配式 (X I)

(B)

(0173)

NB, SO, -R (X b)

(XB)

\$ せ、Yがテトラゾール環を表わす場合、これらのものを 反応させるか、または既(Y=COOH)の設造の場 JA) の場合、截を常法により勧謀の存在下にて、選当な CO-NHSO:-K+)の製造の場合、エステルまたは n、A及びXは上記の意味を有する、の化合物を生成さ **台、シアノ薬を休拾により加水分解し、エステル(Y ==** らば不符性棒媒中で適当なアルコールと反応させ、アミ トリエチルアミン塩酸塩の存在下でアジ化ナトリウムと Ci~Ci~アルコキシカルボニル、フェノキシカルボニ ド及びアシルスルホンアミド(Y=-CONR'R*、-整のいずれか を通常の俗性化後に適当ならば触媒の存在 [0171] X#, R', R', R', R', R' Fで一般式 (Xa) 及び (Xb) [0172]

[0174] 式中, R', R', R', R' 及びmは上記の

徴味を有し、そしてY′は(C₁~C₁) -アルコキシカ 50 ルポニルまたはシアノを表わす、の化合物を不存性格は

Ê

[(K 4 8]

でを育する直脳状もしくは分核徴状のアルキレンまたは

9

~10個を育するアリール、各々の場合に改素原子8個

特額平4-257578 (33)

B 中で、過当ならば散煤の存在下にて一般式 (X I I) X-108-Y-U(180) (E5) [0175]

[**(**¢48]

在下にて、適当ならば不否性格似中で適当なアルコールキ せ、酸(Y=COOH)の製造の場合、エステル虫たは シアノ勘を未独により加水分解し、エステル(Y=Ci [0176] 式中, z. n. A. R*及びXは上記の意 ~C。~7 ルコキシカルポニル、フェノキシカルポニ ル)の製造の場合、数を常法により適当ならば触媒の存 味を有する、のシクロアルカンスルホンアミドと反応さ

(CB1)0-1, -301-X

m、Y、X及びzは上記の意味を有する、の化合物中に [0178] 式中、R'、R'、R'、R'、R'、 及びR EDの基は表わさず、Aは基~NH~を表わし、そして に還元し、酸(Y=COOH)の製造の場合、エステル 各性格様中で適当なプルコールと反応させ、アミド及び 編扱されたシクロアルカノ [b] ージヒドロインドール 1、は上記の意味を育するが、式-D、-E-O-L-D、-E-NH-L-D、-E-CO-L-Dまたは-導入し、玖-D、-E-O-L-D、-E-NH-L-を常法により加水分解し、エステル(Y=C:~Ci-ア ルコキシカルポニル、フエノキシカルポニル)の製袖の ナシルスルホンアミド (Y=-CONR'R', -CO-NHSO;-R*)の場合、エステルを直接反応させる 下で一般式 (Xa) 及び (Xb) のアミンまたはスルホ ンアミドと反応させるかのいずれかであり、次に複章環 スルホンアミドの場合、工程 [A]、 [B] または D、一E-CO-L-Dまたは-E-Dの基を常在によ そして選当ならばカルボニル基を体性によりメチレン基 場合、眠を常法により勉媒の存在下にて、適当ならば不 か、または酸を過ぎの活在化後に適当ならば酸鞣の存在 [C] により製造される複素環質機合れたインドールス り、例えば規紋主たは頻電子芳容抜置機により導入し、

-D、-E-NH-L-D、-E-CO-L-Dまたは -E-Dの基を常体により、例えば領放または概電子労 *と反応させるか、またはエステルを常法によりエステル 転移させ、アミド及びアシルスルホンアミド (Y=-C エステルを直接反応させるか、または酸を通常の쥼住化 b) のアミンまたはスルホンアミドと反応させ、Yがテ をトリエチルアミン塩産塩の存在下でアジ化ナトリウム と反応させるか、或いは【C】 式-D、-E-O-L 後に適当ならば他媒の存在下で一般式(Xa)及び(X トラゾール環を表わず場合、シアノ化合物 (Y=CN) ONR'R*、-CO-NHSO:-R*)の数部の基の、 **都放機械により→板式 (1 g)** [0177] 2

(T) (K49)

ドイン連邦共和国デー5600ブンスルタール

ハンスーゲキラク・デルベク 1・インドンカラケン合

(12) 知明者

ルホンアミドを不活性的媒中で還元剤の存在下にて還元 し、適当ならば異性体を分離し、そして塩のជ法の場合、適当な塩基または酸と反応させることを移動とす [も] ーインドールスルホンアミド、適当ならばその奥 5、一般式(1)の復衆環實機されたシクロアルカノ

[0179] 6. 少なくとも1つの上記1に記載の抽茶 性体形及びその塩の製造方法。

環管徴されたシクロアルカノ〔b] -インドールスルホ ンアミドを合む機能。

【0180】7. 一般式(1)の化合物を選当ならば通 常の補助剤及び賦形剤を用いて適当な役与形態にするこ [0181] 8. 議型の製造に及する上記1に記載の額 とを体徴とする、上記6に記載の譲激の製造方法。

アレルギーの治療及び心筋振動の予防に対する破剤の触 造に対する上記1に記載の複素項重載されたシクロアル 【0182】9. 自陸鐵栓戲、韓白、野原服化、韓惠、 条環重数されたインドールスルホンアミドの使用。 カノ [b] ーインドールスルホンアミドの使用。

【0183】10. 最気の防酔に対する上記1に記載の 被禁頭値続された シクロアルカノ [b] ーインドールス **いホンアミドの使用。**

<u>-</u> **小内数阻断**电 7252 -4C 电记记范 ABX ACD レロソテスーンの高か 31/635 A61K 31/4 (51) lat. Cl. 3

技術表示關所

4年間144-257578 ドイン選邦共行国ゲー5600 プンスワタール 1・パールケシュトラーセ73 エルピン・ピション (72) 発明者 88 ドイツ選邦共和国ゲー5600プシスルタール 7329 -- 4C 6701 -- 4C 8829 -4C 8829 -4C 7329 -- 6C 3829 -- 4C 3829 -4C 8829 ~4C 8829 -4C 3051 -4C 11・アムテッシャーブッシュ13 (12) 緊思か ドンかんて・スプシボドン 401/12 401/14 403/06 405/06 213/24 401/04 409/06 417/06 C 0 7 D 209/85

-674-

-673-